

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
MALADIE DE CRIGLER-NAJJAR
DE L'ENFANT**
(à propos d'une observation)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 16 Octobre 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre RUBIN

Né le 1^{er} Mars 1934, à SAINT-JEOIRE-EN-FAUCIGNY (Haute-Savoie)



Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1961

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA MALADIE
DE CRIGLER-NAJJAR DE L'ENFANT

(A propos d'une observation)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
MALADIE DE CRIGLER-NAJJAR
DE L'ENFANT
(à propos d'une observation)**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 16 Octobre 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre RUBIN

Né le 1^{er} Mars 1934, à SAINT-JEOIRE-EN-FAUCIGNY (Haute-Savoie)



Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1961

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire M. J. LEPINE.
Doyen M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut
Assesseur M. M. LEVRAT.

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND,
MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

Physiologie MM. HERMANN.	Botanique et cryptogamie MM. NETIEN.
Clinique urologique CIBERT	Clinique chirurgicale C BERTRAND.
Physique biologique PONTIUS (dét. à Beyrouth).	Chimie analytique pharmaceu- tique BADINAND.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale DECHAUME.	Pharmacie et Pharmacologie DREVON.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire ROCHET.	Médecine légale et déontologie Parasitologie et pathologie exotique COUDERT.
Chimie organique et toxicologie CHAMBON.	Clinique oto-rhino-laryngologi- que MOUNIER-KUHI
Clinique chirurgicale B WERTHEIMER.	Clinique de dermatologie, sy- philigraphie et allergologie. PAUFIQUE.
Clinique médicale B PAUPERT.	Clinique de pneumo-phthisiolo- gie THIERS.
Clinique et prophylaxie cardio- vasculaires FROMENT.	Clinique traumatologique des membres BRUN.
Clinique médicale C CROIZAT.	Cancérologie CREYSSSEL Jean.
Chimie biologique et médicale ENSELME.	Anatomie pathologique DARGENT.
Clinique chirurgicale A MALLET-GUY.	Pathologie générale et expéri- mentale GUICHARD.
Clinique chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile GUILLEMINET.	Anatomie GIRARD Paul.
Pharmacie galénique et ma- tière médicale REVOL.	Pathologie chirurgicale LATARJET.
Clinique gynécologique POLLOSSON.	Thérapeutique PEYCELON.
Clinique obstétricale PIGEAUD.	Pathologie médicale GIRARD Marcel.
Médecine du travail BOURRET.	Physio-pathologie des voies respiratoires VACHON.
Clinique médicale A LEVRAT.	Histologie GALY.
Hygiène et action sanitaire et sociale SOHIER.	Radiologie KEHL.
Clinique stomatologique DUCLOS.	Clinique des maladies infec- tieuses PAPILLON.
Clinique médicale et hygiène du premier âge BERNHEIM.	Hydrologie thérapeutique, cli- matologie et écologie sociale Bactériologie JEUNE.
Biologie médicale et pharma- codynamie JOURDAN.	 GONIN.
	 MONNET.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine MM. BERGER.
Technologie pharmaceutique DORCHE.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique MM. BANSSILLON.	Physiologie MM. CIER J.-François.
Parasitologie ROMAN.	Physiologie CHATONNET.
Bactériologie BERTOYE.	Pharmacie et pharmacologie Chimie organique et toxicologie CIER André.
	 PERROT Louis.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie pathologique MM. FEROLDI.	Histologie MM. DUMONT L.-P.
Chimie biologique et médicale CREYSSSEL Roger.	Parasitologie GARIN J.-Paul.
Anatomie DUROUX Emile.	Physique MORET Robert.
Thérapeutique BRETTE René.	Botanique et cryptogamie ... ODDOUX Lucien.
Hygiène THIVOLLET J.	

AGREGES EN EXERCICE

Neuro-chirurgie MM. LECUIRE.	Stomatologie MM. FREIDEL Ch.
Obstétrique MATHIEU J.	Médecine générale PLAUCHU M.
Orthopédie MARION Joseph.	Médecine générale TRAEGER Jules.
Propédeutique médicale PONT Maurice.	Pathologie médicale DEVIC Michel.
Pathologie médicale VIGNON G.	Neurologie COLIN Marcel.
Pathologie médicale REVOL Louis.	Obstétrique GUYOTAT Jean.
Pathologie chirurgicale LAUBERT	Urologie DUMONT M.
Pathologie chirurgicale de BEAUJEU	Chirurgie générale DURAND L.-N.
Obstétrique GUILLEMIN G.	Médecine générale de MOURGUES G.
Pédiatrie, Puériculture BURTHIAULT R.	Chirurgie générale DESPIERRES Ch.
Médecine générale FRANÇOIS René.	Médecine du travail FRANCILLON J.
Pathologie chirurgicale GUINET Paul.	Chirurgie générale TOLOT François.
Chirurgie générale SAUTOT Jean.	Dermatologie SAUBIER E.
Chirurgie générale MARION Pierre.	Neurologie, Psychiatrie COLOMB Daniel.
O.R.L. MICHAUD Pierre.	Ophthalmologie SCHOTT B.
	 BONAMOUR G.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : M. BERNHEIM ; Assesseurs : MM. BERTOYE

FRANÇOIS et REVOL

Le Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont
présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
ni approbation, ni improbation.

CETTE THESE EST DEDIEE :

A MON PERE, LE DOCTEUR RUBIN

Il a toujours été notre guide. Nous nous efforcerons de suivre son exemple de dévouement et de bonté envers ceux qui souffrent.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre reconnaissance infinie.

A MA MERE

Qui a toujours su nous encourager, en témoignage de notre profonde affection.

A MON GRAND-PERE

A MES SŒURS

A MON BEAU-FRERE, LE DOCTEUR VANET

Notre compagnon des premières années d'étude, en gage de notre attachement.

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

Nous avons pu apprécier au cours de nos études la haute valeur de son enseignement.

Nous le remercions d'avoir accepté l'élaboration de notre travail à la Clinique Médicale Infantile, et nous lui sommes reconnaissant du très grand honneur qu'il nous fait de présider notre Thèse.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BERTOYE

Nous lui sommes profondément reconnaissant d'avoir accepté d'être membre de notre Jury.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. FRANÇOIS

Il nous a inspiré cette étude, nous a constamment guidé et conseillé dans son élaboration.

Nous ne saurions assez le remercier de la part active qu'il y a prise, et l'assurer de notre vive reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ REVOL

Il nous fait l'honneur de s'intéresser à ce travail.

Qu'il en soit très respectueusement remercié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. BERTRAND

Il nous a éclairé de ses connaissances
biochimiques.

Qu'il soit remercié de son précieux
concours.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M.-A. BERTHOLON

Dont l'aide constante et efficace nous
a permis de mener à bien ce travail.

A MADAME LE DOCTEUR THAON

Chef du Service de Chirurgie de l'Hôpital de Thonon

Son expérience et ses précieux conseils
nous ont préparé à la vie praticienne.

Qu'elle trouve ici l'expression de notre
gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RINGOT

Il a bien voulu nous recevoir dans
son service et nous guider de son ensei-
gnement.

A TOUS MES CAMARADES DE FACULTÉ ET DE RÉGIMENT

INTRODUCTION

La classification des ictères néo-nataux fut pendant des années très sommaire, se résumant en ictère physiologique, ictère grave, ictère par rétention.

Mais il fallut attendre le développement de nos connaissances biochimiques (surtout enzymologiques et hormonales) pour individualiser certaines formes d'ictère dont l'étiopathogénie restait jusqu'alors inconnue.

Dans ce domaine, le dosage sanguin de la bilirubine (totale, directe, et surtout indirecte) se révéla comme un des examens essentiels de différenciation.

Il existe en effet (constamment chez le prématuré, et chez un tiers ou, au maximum, la moitié des nouveau-nés à terme) un ictère, dit « physiologique », apparaissant généralement après un intervalle libre de deux à trois jours, disparaissant normalement au bout de trois à six jours, parfois dix ou quinze, et dont le mécanisme physiopathologique est demeuré longtemps mal compris. Pour nombre d'auteurs, cet ictère était dû à une importante hémolyse néo-natale. Mais des études récentes sur le rôle du foie dans le métabolisme de la bilirubine et sur l'état fonctionnel de la glande hépatique chez le nouveau-né permettent de conclure que l'ictère physiologique est dû à une immaturité fonctionnelle de la cellule hépatique : la bilirubine indirecte libérée par une hémolyse normale ne peut être prise totalement en charge par la cellule hépatique, transformée en bilirubine directe et rejetée dans les voies biliaires ; elle s'accumule dans le sang. L'intensité de l'ictère est alors fonction de cette immaturité hépatique néo-natale, qui tend rapidement à disparaître au cours des premiers jours, et dans ces conditions, l'ictère ne dure que peu de temps.

Il nous semble ici nécessaire de résumer nos connaissances actuelles essentielles sur la sécrétion biliaire et le métabolisme des substances pigmentaires, essentiellement au niveau du foie.

On savait, depuis 1897, que les pigments biliaires dérivait de l'hémoglobine, elle-même provenant exclusivement de la destruction des érythrocytes. La possibilité de maintenir en vie des animaux hépatectomisés a permis de reconnaître que la bilirubine était synthétisée par les cellules du système réticulo-endothélial, et que le parenchyme hépatique se chargeait seulement d'excréter le pigment.

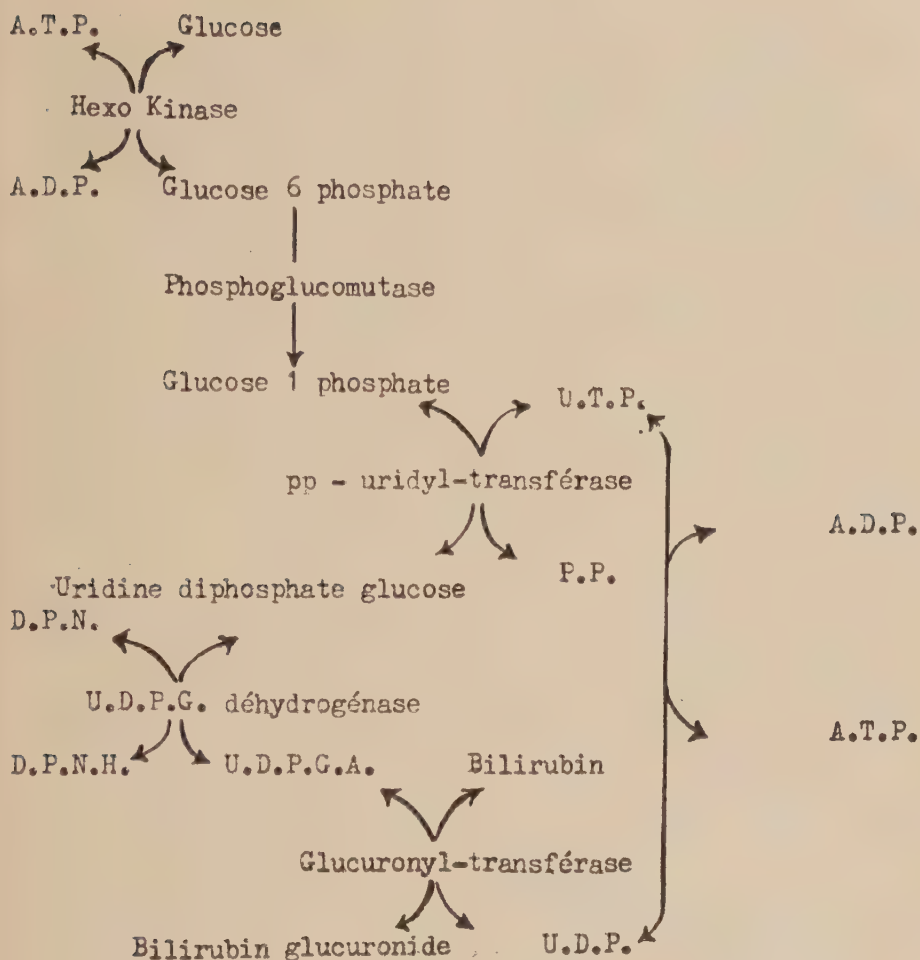
En 1916, Van den Bergh et Moller ont découvert la possibilité de distinguer le pigment biliaire pré et post-hépatique par la plus ou moins grande facilité de coloration après l'addition du diazo-réactif d'Erlich.

Par la chromatographie, on a pu isoler deux types de bilirubine : une fraction moins mobile et peu soluble dans l'eau, qui correspond à la bilirubine indirecte, et une autre, plus mobile et plus soluble, qui donne une réaction directe.

Récemment, la possibilité de conjugaison de la bilirubine avec l'acide glycuronique a été démontrée, non seulement chez différents animaux, mais aussi chez l'homme. La bilirubine directe est donc un dérivé glycuronique de la bilirubine indirecte. On ignore cependant si la conjugaison de la bilirubine avec des substances différentes de l'acide glycuronique est possible. De nombreuses expériences le suggèrent, et pourtant aucune des formes synthétiques hydro-solubles de la bilirubine (estérification par la taurine, sulfate de bilirubine, conjugaison avec les acides biliaires) n'a été retrouvée dans la bile jusqu'à présent.

La bio-synthèse des dérivés glycuroniques de la bilirubine a été étudiée chez différents animaux : l'enzyme qui détermine la conjugaison de la bilirubine avec l'acide glycuronique, n'a pas encore été isolé, et on ignore s'il y a un ou plusieurs ferments capables de la réaliser.

Il semble qu'une déshydrogénase transforme l'U.D.P.G. (Uridine Diphosphate Glucose) en U.D.P.G.A. (Uridine diphosphate Glucuronic Acid), et qu'une transférase assure le transport de l'acide glycuronique, de celui-ci vers la bilirubine, ainsi que le montre le schéma proposé par Billing et Lathe :



Lathe et Walker ont vérifié que, in vitro, des homogénéisats de foie de souris, en présence de l'acide U.D.P.G., déterminaient la conjugaison de la bilirubine à un rythme de 0,4 mg/g de foie par heure, et que, sans l'acide U.D.P.G., la conjugaison n'était que de 40 % de cette valeur. Weech et Collaborateurs ont montré que la capacité de conjugaison du foie est si élevée qu'elle permet d'éliminer en douze heures une quantité de pigments correspondant à la totalité de l'hémoglobine de l'organisme.

Or, sans conjugaison, la bilirubine n'est pratiquement pas excrétée.

Le métabolisme de la glycuco-conjugaison a été localisé dans les microsomes de la cellule parenchymateuse.

Chez de nombreux nouveau-nés ictériques, la faculté du foie de transformer la bilirubine en bilirubine conjuguée peut être cinquante à cent fois inférieure à celle du foie adulte (Billing, 1954). Par des expériences menées *in vitro*, il devient évident que le foie du nouveau-né ne synthétise presque pas de glycuronide de la bilirubine, même en présence de l'acide uridine diphosphate glycuronique (Lathe et Walker). Il apparaît donc avec certitude que la glycuronyl-transférase est là en défaut.

La recherche d'un défaut enzymatique dans la chaîne amenant à la synthèse des glycuco-conjugués, a été poussée encore davantage par Brown et Collaborateurs en 1958 : en fournissant artificiellement et successivement aux réactions de synthèse les différents donneurs, il est possible de démontrer, en présence de tissu hépatique fœtal, la faillite des activités de la glycuronyl-transférase, et de l'U.D.P.G. déhydrogénase.

Or, la glycuco-conjugaison semble être l'unique voie par laquelle l'organisme peut hydro-solubiliser et éliminer sa bilirubine. Et de nombreuses expériences d'avant-garde permettent de penser que la voie biosynthétique physiologique de la glycuco-conjugaison n'est guère remplaçable pour l'instant, par un artifice métabolique appliqué au nouveau-né.

C'est la liposolubilité de la bilirubine indirecte qui peut expliquer, au moins partiellement, son affinité et son action toxique sur les centres nerveux.

On ignore également le rôle que peut avoir, dans la pathogénie de l'ictère, un éventuel manque de destruction des pigments dans les tissus. Ainsi, chez le cheval, la bilirubine n'est excrétée ni par le foie, ni par le rein, ce qui permet de supposer qu'elle est détruite dans les tissus. Se peut-il que dans l'espèce humaine existe chez l'individu normal un mécanisme semblable, qui fasse défaut chez les malades ictériques ?

Signalons enfin la découverte récente de Cremer et Collaborateurs, montrant que la bilirubine, libre ou conjuguée, est extrêmement photosensible, et se transforme en dérivés oxydés capables d'une meilleure élimination par voie rénale.

Cette particularité ne doit en effet pas être négligée dans les techniques de dosage et l'interprétation des taux de bilirubine, puisqu'après exposition de quelques heures à la lumière

des tubes contenant le sérum, une chute de 30 % sur la valeur initiale peut se produire. Cette découverte présente aussi, comme les auteurs l'ont démontré, une application thérapeutique directe : puisque la bilirubine libre, la plus dangereuse par son action neurotoxique, est aussi beaucoup plus photosensible que la bilirubine conjuguée, l'irradiation directe du nouveau-né peut déterminer un abaissement très rapide de son taux sanguin.

Ce bref rappel de la physiologie du métabolisme de la bilirubine nous permet maintenant de comprendre pourquoi, dans certains cas, et surtout chez les prématurés, où l'immaturité hépatique est très importante et peut durer plusieurs jours, l'ictère par accumulation de bilirubine indirecte qui en résulte est intense et parfois responsable de Kernictérus. Cette immaturité aggrave évidemment l'ictère chez le nouveau-né atteint, en outre, de maladie hémolytique.

Cependant, dans la grande majorité des cas, l'immaturité fonctionnelle n'est que transitoire.

Quelques observations d'immaturité définitive ont pourtant été signalées : les premières par Crigler et Najjar. Chez ces malades, l'élévation de la bilirubine indirecte dans le sang à un taux supérieur à 20 mg % finit par engendrer des lésions nerveuses, de Kernictérus.

Mais il faut insister sur le fait que, quelle que soit la cause d'élévation de la bilirubine indirecte :

— incompatibilité sanguine fœto-maternelle, avec excès de production de bilirubine indirecte, qui ne peut être transformée par le foie, dont les capacités enzymatiques sont débordées ;

— prématuré avec insuffisance en glycuronyl-transférase transitoire, mais plus importante, plus constante et plus longue que chez le nouveau-né normal ;

— enfin absence totale de glycuronyl-transférase (c'est la maladie de Crigler-Najjar),

cette élévation de la bilirubine indirecte est dangereuse pour le système nerveux pendant les quinze ou vingt et un premiers jours de l'existence, du fait d'une perméabilité excessive de la barrière hémoméningée, qui s'affaiblit ensuite peu à peu pour disparaître. Elle explique les signes neurologiques et la constitution d'une encéphalopathie définitive.

La maladie de Crigler-Najjar, maladie familiale due à une anomalie congénitale et isolée du foie, portant sur le système enzymatique hépatique, qui préside au métabolisme de la bilirubine, entre donc dans le cadre des ictères du nouveau-né par atteinte métabolique, éliminant toute idée d'hépatite infectieuse ou parasitaire, d'obstruction des voies biliaires, ou d'hémolyse.

La littérature est d'ailleurs assez pauvre sur ce sujet, car les connaissances qui ont rendu possible une meilleure compréhension de la physiologie de la sécrétion biliaire et du métabolisme des pigments biliaires, en particulier, sont encore assez récentes.

Notre étude s'appuie sur une observation, enrichie d'examen biochimiques d'avant-garde, observation que nous devons à l'obligeance personnelle de MM. les Professeurs Bernheim et François. Qu'ils soient assurés de notre respectueuse reconnaissance.

•

OBSERVATION

D... Christine, née le 2 mai 1959 à St-Remy (Saône-et-Loire), demeurant à Montagny-les-Buxy (Saône-et-Loire), entre à la Clinique Médicale Infantile le 21 mai 1959, donc à l'âge de dix-neuf jours.

A.H. : Père et mère en bonne santé et sans antécédents pathologiques particuliers, notamment pas d'ictère dans la famille.

A.C. : Fille unique.

A.P. : Née à terme : 3 kg 550. L'accouchement a nécessité une version et un forceps. L'enfant a crié immédiatement et n'a présenté ni cyanose, ni convulsion.

Nourrie au sein pendant neuf jours, puis au lait de femme à Dijon. N'a pas présenté de maladies infectieuses depuis la naissance.

HISTOIRE ACTUELLE :

L'enfant devint jaune le 4 mai, donc au troisième jour de sa vie. L'ictère fonçant progressivement, elle fut hospitalisée le 11 mai dans le service du Pr Jeanin, à Dijon, où l'on trouva une bilirubinémie totale à 256 mg/l à l'entrée. Une exsanguino-transfusion fut aussitôt pratiquée (dans l'arrière-pensée d'une incompatibilité sanguine fœto-maternelle, le père étant A2B Rh +, la mère étant O Rh+, l'enfant étant A2 Rh+) additionné de substance AB. Deux jours après, le 13 mai, le taux de bilirubinémie restant pratiquement inchangé, on pratique une nouvelle exsanguino avec des globules O lavés en suspension dans du plasma AB. Le 16 mai, l'enfant ne déjaunit pas et le taux de bilirubine reste inchangé.

A L'ENTRÉE DANS LE SERVICE (le 21 mai 1959) :

Enfant de dix-neuf jours pesant 3 kg 420 (3 kg 550 à la naissance), présentant un ictère cutané important, mais avec urines claires et selles colorées.

Les réflexes néo-nataux sont obtenus, mais l'enfant a, dès le début, des signes d'ictère nucléaire : orthotonos, et parfois même opistonos, sans hypertonie des membres.

La rate n'est pas perçue ; le foie déborde de trois travers de doigt sous les fausses côtes, ferme, mais non dur.

Le reste de l'examen clinique est normal.

Le taux de bilirubinémie indirecte (= totale) est à 27 mg %, donc énorme, et par ailleurs les examens appropriés permettent d'éliminer une incompatibilité sanguine fœto-maternelle.

— *Le 24 mai* (vingt-deuxième jour) : on peut difficilement émettre un autre diagnostic que celui de maladie de Crigler-Najjar par absence congénitale de glycuronyl-transférase, permettant la transformation de bilirubine indirecte en bilirubine directe par glycuco-conjugaison.

Cliniquement, l'enfant se présente toujours avec des signes d'ictère nucléaire : rigidité, position d'opistotonos, tête rejetée en arrière, yeux en soleil couchant, avec parfois petit nystagmus. Agrippement et marche sont obtenus, mais elle n'a pas de réflexe de redressement de la nuque.

Les urines sont toujours claires et les selles normalement colorées. Le pronostic est évidemment très réservé.

— *Le 30 mai* (vingt-huitième jour) : l'état de l'enfant est inchangé. Elle a pris 150 grammes depuis l'entrée, ne présente aucun trouble digestif, et salimente normalement. L'ictère persiste, intense, sans aucune modification. Urines et selles toujours normales. Le taux de bilirubinémie indirecte a baissé (15 mg 5 %).

— *Le 1^{er} juin* : un E.E.G. permet d'enregistrer d'importantes décharges épileptogènes diffuses accompagnant deux manifestations comitiales cliniques au cours de l'enregistrement (clonies des membres supérieurs et déviation de la bouche et des yeux vers la gauche).

Le 4 juin : le F.O. montre des papilles parfaitement décolorées, à bords nets, entourées d'un liseré pigmentaire. Pas d'autres anomalies rétiniennes ou vasculaires.

— *Le 14 juin* (âge = un an douze jours) : l'enfant a pris 600 grammes depuis son entrée dans le service. Aucun trouble digestif. Selles et urines normales.

L'enfant reste toujours en opistotonos, mais n'a jamais présenté de manifestations convulsives, et paraît relativement éveillée. L'ictère a nettement régressé, comme en témoigne la bilirubinémie, qui est toujours de type indirect.

L'enfant quitte le service le 9 juillet.

NOUVEAU SÉJOUR.

29 octobre 1959 : au départ du service, l'enfant n'était presque plus jaune et sa bilirubine indirecte n'était plus qu'à 7,5 mg %. Mais depuis, l'enfant a fait de nouvelles poussées de jaunisse, sans décoloration des matières et avec des urines de couleur normale. L'enfant conserve des signes d'ictère nucléaire : rigidité, rejet de la tête en arrière. Depuis son départ, elle a pris 1.500 grammes. Elle a bon appétit.

L'examen montre un ictère d'intensité modérée, avec foie et rate normaux.

Elle n'a plus les yeux en soleil couchant, reconnaît sa mère, mais présente une quadriparésie spastique.

— *Le 30 octobre* : un nouveau F.O. se révèle normal et un E.E.G. pratiqué quatre jours après ne montre aucune anomalie.

— *Le 12 novembre* : l'enfant quitte le service après avoir eu les épreuves biologiques : charge en salicylate, hydrocortisone, tétra-hydro-hydrocortisone. L'ictère a beaucoup diminué. Les urines sont très claires, les selles normales. Du point de vue neurologique, l'état dystonique est toujours accentué, mais le psychisme ne paraît pas très altéré.

Cinq jours après, la bilirubinémie est à son taux le plus bas : 3,5 mg %.

— *Le 10 septembre 1960* : l'enfant a seize mois, quatre dents. Elle tient un peu sa tête, mais de temps en temps, repart en arrière. Les alternatives de poussées ictériques et de peau presque normale continuent. Les selles sont toujours normalement colorées, mais les urines sont foncées.

Elle arrive à prendre une cuiller et à la porter à la bouche. Pas de troubles digestifs.

Parfois, poussée de fièvre, le matin (rhino).

Elle ne dit pas un mot ; n'a pas eu de convulsions. Son poids est de 8 kg 200.

— *Le 1^{er} juin 1961* : l'enfant, âgée de deux ans un mois, est revue en consultation.

1° Elle n'a pas eu de maladie intercurrente, sauf une discrète rubéole. Elle ne présente pas de fragilité spéciale aux infections.

2° Retard somatique (poids 9 kg 700 ; taille 82 cm) non expliqué par une anorexie, des fautes diététiques ou des troubles digestifs.

3° Subictère permanent subissant des poussées beaucoup plus nettes et des regressions dont les parents affirment qu'elles sont favorisées par le soleil.

Matières et urines toujours normales. Pas de modification du comportement habituel lors des poussées. Pas de spléno ni hépatomégalie.

4° Etat cérébral très fâcheux :

— ne se tient pas assise et tient à peine sa tête (P.C. = 47 cm) ;

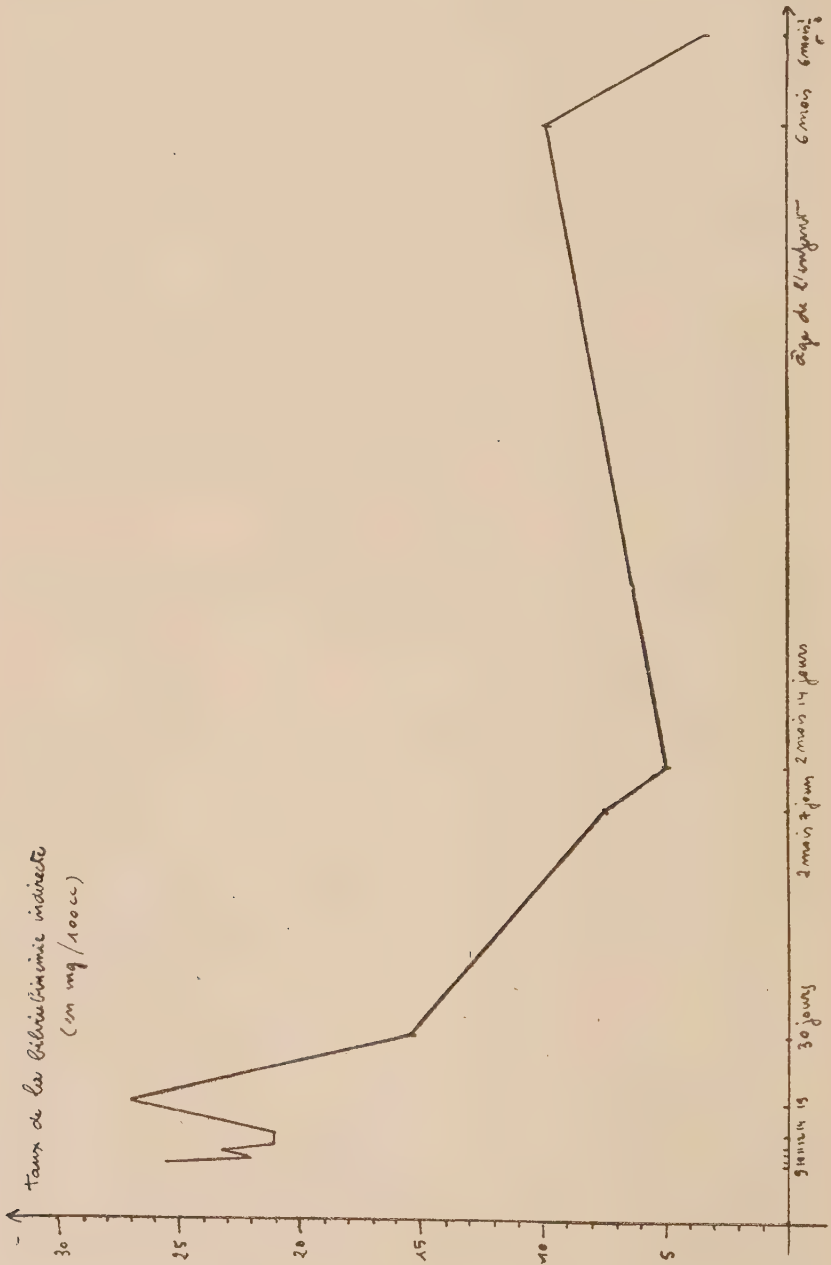
— aucune parole ;

— membres supérieurs en athétose figée ;

— pas de paralysies proprement dites.

Au cours de cette évolution clinique, de nombreux examens ont été pratiqués : parmi eux, nous avons déjà pu suivre les taux de bilirubinémie indirecte et les comparer avec l'intensité de l'ictère clinique.

Ci-dessous se trouve la courbe d'évolution de la bilirubinémie indirecte en fonction de l'âge de l'enfant.



Des numérations-formules sanguines furent pratiquées le 16 mai, 22 mai, 11 juin, 29 octobre : elles révélèrent simplement une légère anémie hypochrome, qui s'estompa par la suite.

Une P.L. pratiquée le 18 mai révéla une simple réaction lymphocytaire.

L'incompatibilité sanguine fœto-maternelle fut éliminée d'emblée par la date d'apparition de l'ictère, l'absence d'incompatibilité Rhésus, l'absence chez la mère d'hémolysines anti A et d'anticorps irréguliers, et le fait qu'il n'y a pas de maladie hémolytique par ABO lorsque l'enfant est A2.

Ionogramme et glycémie pratiqués le 1^{er} juin 1959 étaient normaux. De même les coprocultures et examens d'urine.

Les tests hépatiques du 4 juin étaient normaux.

La sérologie négative chez la mère (21 mai) et chez l'enfant (5 juin).

Les tests d'hémolyse effectués le 13 juin par le Dr Jouvenceaux, aussi bien globulaires que sériques, étaient négatifs, et l'hémoglobine alcalino-résistante fut trouvée égale à 8 %.

Le dosage enzymatique de la glycuronyl-transférase ne put être effectué pour des raisons d'ordre technique.

Restent les recherches spécifiques de l'affection, les épreuves de charge en hydro-cortisone, tétrahydro-hydrocortisone et salicylate. Leurs résultats ont été classés dans les tableaux suivants :

1° EPREUVE DE CHARGE EN HYDROCORTISONE

PLASMA				URINES	
Le 26 mai 1959 (24 ^e jour)					
	au bout de 3 h. 15	au bout de 6 h. 30		Après 12 h.	Après 24 h.
Formes libres	213 µg	112 µg		0,01 mg	0,6 mg
Formes conjuguées	10,8 µg	12,7 µg		0,5 mg	1,1 mg
1/2 vie : 196 minutes alors que l'ictère était intense et la bilirubine indirecte à 27 mg %				Chiffres normaux : 0,25 à 2,5 mg/24 h.	
Le 19 juin (47 ^e jour) avec subictère et bilirubine indirecte à 7,5 %				0,125 mg	
Formes libres				0,875 mg	
Formes conjuguées					
Le 6 novembre (enfant de 6 mois)					
	au bout de 2 h.	4 h.	6 h.		
Formes libres	69 µg	23 µg	2	0,12 mg	1/2 vie = 64 minutes
Formes conjuguées	27 µg	15,8µg	9,1	2,65 mg	

avec subictère et bilirubine indirecte à 10 mg %.

2° EPREUVE DE CHARGE EN TÉTRAHYDRO-HYDROCORTISONE

Le 18 novembre 1959 (enfant de 6 mois 1/2).

Alors que l'ictère était très diminué et la bilirubine indirecte à 3,5 mg %.

	2 h.	4 h.	6 h.
Formes libres	8,7	4,4	1,2
Formes conjuguées	4,3	10,4	8,5

3° EPREUVE DE CHARGE EN SALICYLATE

Le 22 juin 1959 (enfant de 1 mois 20 jours).

Urines de	{	11 h. à 15 h. (1) 43 cc	Total = 110 cc
		15 h. à 19 h. (2) 37 cc	
		19 h. à 23 h. (3) 9 cc	
		23 h. à 3 h. (4) 0 cc	
		3 h. à 7 h. (5) 12 cc	
		7 h. à 11 h. (6) 9 cc	

Acide salicylurique		Salicylate libre	Glycuroné	%
(1)	13 mg	1,3 mg	2,24 mg	→ 13,5 %
(2)	20 mg	0,56 mg	2,30 mg	→ 10 %
(3)	6,2 mg	0,62 mg	1 mg	→ 12 %
(4)				
(5)	28,8 mg	2,80 mg	0,56 mg	→ 1,7 %
(6)	9	0,28 mg	1,08 mg	→ 10,4 %
	77 mg	5,56 mg	7,18 mg	≠ 8 %

Le 16 décembre 1959 (enfant de 7 mois 1/2) :

8 h. à 12 h., diurèse : 40 cc ; % éliminé sous forme glycu-
conjuguée : 15 % ;

12 h. à 16 h., diurèse : 81 cc ; % éliminé sous forme glycu-
conjuguée : 10 % ;

16 h. à 20 h., diurèse : 108 cc ; % éliminé sous forme glycu-
conjuguée : 10 % ;

20 h. à 24 h., diurèse : 31 cc ; % éliminé sous forme glycu-
conjuguée : 9 % ;

24 h. à 4 h., diurèse : 8,8 cc ; % éliminé sous forme glycu-
conjuguée : 10 % ;

4 h. à 8 h., diurèse : 9,8 cc ; % éliminé sous forme glycu-
conjuguée : 11 % ;

soit une moyenne de 11 % environ.

Mars 1960 (10 mois).

Taux d'élimination = 10 % sous forme conjuguée.

Mai 1960 (1 an).

Taux = 11 %.

Il est important de souligner ici que ces différents examens (excepté la première épreuve de charge en hydrocortisone) n'ont pas été faits en pleine poussée ictérique, mais en état de subictère et avec un taux de bilirubinémie indirecte constamment décroissant.

HISTORIQUE

Dès 1900, Gilbert avait remarqué que certaines personnes avaient un taux de bilirubinémie toujours supérieur à la normale, situé entre 2 et 3 mg %, et que cet état se présentait avec un caractère familial. Ces individus manifestaient tout au long de leur vie une grande tendance à réaliser un ictère discret. A cette situation fut donné le nom de « Cholémie familiale ». Des études ultérieures (Krarup et Roholm) ont démontré que l'anomalie se transmettait avec un caractère héréditaire de type dominant.

En 1952, Crigler et Najjar rapportent les cas de sept enfants atteints « d'ictère congénital familial non hémolytique ». Ces enfants appartenaient à trois familles ayant un ascendant commun. De nombreux mariages consanguins avaient eu lieu dans ces familles. Chez les enfants, le dosage de la bilirubinémie indirecte montrait des taux constamment élevés, de l'ordre de 10 à 14 mg %, sans qu'existent de signes d'hémolyse pathologique. La mort survint pour six de ces enfants avant l'âge de dix-huit mois, en général conséquence de l'évolution d'un Kernictérus, dont les premières manifestations étaient constatées avant l'âge de huit jours.

Cependant, chez un des malades de Crigler, l'ictère, d'intensité moindre, ne se compliqua pas de Kernictérus, et l'enfant, âgé de huit ans en 1959, demeurait très ictérique, avec un taux très élevé de bilirubinémie indirecte. Tous ces enfants étaient nés à terme, et différents examens biologiques avaient permis d'écarter l'intervention d'un conflit immunologique ou de tout autre processus hémolytique.

En 1956, Rosenthal et Collaborateurs avaient rapporté un cas tout à fait semblable, mais isolé, ce qui cependant n'exclut pas le caractère familial de l'affection, qui semble se transmettre par un gène récessif, les parents étant hétérozygotes.

En 1957, Chaptal, Jean et Mme Campo rapportent le cas d'un enfant né à terme le 8 mars 1954, hospitalisé le 23 mars pour un ictère apparu le 15 et allant s'aggravant.

L'ictère est évident, intense, mais ne s'accompagne d'aucun autre signe d'insuffisance hépatique ; les selles sont colorées, les urines ne contiennent pas de glucose ni de galactose ; il n'existe ni anémie, ni réticulocytose ; les réactions de Coombs et de Vitebski sont négatives. Le 26 mars, l'ictère est plus intense, et des signes neurologiques apparaissent : l'enfant est somnolent, hypotonique, et présente des troubles de la déglutition. Il meurt brusquement le 27 mars. L'examen nécropsique ne permet de retrouver aucune malformation congénitale des voies biliaires et l'aspect histologique du foie est normal. La fratrie de cet enfant est particulièrement suggestive : trois enfants sur cinq sont décédés à l'âge de quinze, dix-sept et trente jours dans les mêmes conditions, au cours de l'évolution d'un ictère. Aucune consanguinité n'existe entre les parents. Dans cette observation, malheureusement, n'existe aucune preuve biologique prouvant l'incapacité du foie de réaliser la conjugaison de la bilirubine.

En 1959, Jervis a publié une nouvelle observation de cette maladie. Les troubles neurologiques qui ont débuté les premiers jours se sont manifestés par l'oligophrénie, la rigidité des muscles des membres et du tronc, l'athétose et l'hypocousie. Le taux de bilirubinémie non conjuguée oscillait entre 16 et 22 mg %. Il n'y avait pas de signes d'insuffisance hépatique. La mort est survenue à l'âge de quarante-quatre ans. A l'autopsie, il n'y avait pas de dépôts de bilirubine dans le cerveau, qui présentait des lésions d'atrophie cellulaire disséminées au cortex cérébral, au globus pallidus, au noyau rouge et au cortex cérébelleux.

Signalons la remarquable étude biochimique de Childs, Sidbury et Micoon (1959) faite sur deux malades (J.D.H. et M.E.H.), qui furent testés après charge en cortisol C¹⁴ et tétrahydrocortisone, trichloréthanol et salicylate.

Klingberg et Collaborateurs, en 1959, observèrent deux cas semblables, tandis que Diamond et Gellis relatèrent deux observations d'enfants ictériques du même type n'ayant toutefois pas de signes neurologiques évidents.

Enfin, une intéressante observation de M. Lelong fut publiée en mars 1961, relatant le cas d'une enfant née le 8 octobre 1960 à terme.

Accouchement normal. P = 3,800 kg à la naissance. L'ictère est constaté au quatrième jour. L'enfant est, comme sa mère, du groupe A, rhésus négatif. Il ne s'agit donc pas d'une incompatibilité sanguine fœto-maternelle.

L'ictère fonce progressivement et surtout se prolonge. Cependant l'enfant reste normale. C'est brutalement, à l'âge de un mois trois jours, qu'apparaît l'aggravation, manifestée par une crise convulsive, de type tonique, avec rejet de la tête en arrière ; les crises convulsives brusques se répètent au nombre de quatre à cinq par jour, et l'entourage note une régression psychique.

A deux mois, un premier dosage de la bilirubinémie la montre à 34 mg %. Dans les urines, ni pigments, ni sels biliaires.

A trois mois (elle entre alors dans le service du Pr. Lelong), le poids est de 5 kg 500, la taille de 60 cm.

L'ictère cutanéomuqueux est intense, rougeoyant. Les selles et les urines sont normalement colorées. Foie et rate ont un volume normal.

L'atteinte neurologique est par contre évidente : enfant inerte, à mobilité spontanée à peu près nulle. Mouvements spontanés involontaires des membres supérieurs avec clonies, et rétraction de la tête en arrière. Entre les crises hypertoniques subintrantes existe une hypotonie musculaire généralisée. Aucun réflexe primaire n'est retrouvé. Clonus du pied gauche. L'E.E.G. montre des ondes lentes, amples, de rythme delta, polymorphes et diffuses.

Les examens complémentaires confirment le diagnostic :

— pas d'hyperhémolyse, anémie discrète, pas de réticulocytose ; myélogramme normal ;

— hyperbilirubinémie oscillant entre 20 mg % et 29 mg %, de type indirect ;

— pas de pigments biliaires dans l'urine ;

— dans les selles, stercobiline et bilirubine normales ;

— pas de bilirubine dans le liquide céphalo-rachidien ;

— tests hépatiques normaux.

Après une exsanguino-transfusion de deux litres, la bilirubinémie est tombée de 26,4 mg % à 9,2 mg %, pour remonter à 23 mg % quarante-huit heures après.

Une étude enzymatique d'un fragment de foie prélevé par biopsie a montré l'absence de glycuronyl-transférase.

L'absence de glycuro-conjugaison portait non seulement sur la bilirubine, mais sur toutes les substances nécessitant la glycuro-conjugaison : chloral, cortisone, chloramphénicol. Par contre, l'excrétion de la bromo-sulfone-phthaléine est normale, car celle-ci n'a pas besoin d'être glycuro-conjuguée.

Les antécédents familiaux de l'enfant sont remarquables : elle est le sixième enfant de la fratrie. Les premier, deuxième et quatrième enfants sont normaux ; par contre, le troisième et le cinquième sont morts, l'un à vingt-et-un jours, l'autre à dix-huit mois, tous deux ictériques. La mère, âgée de trente ans, ne présente pas d'ictère chronique. Par contre, le père est atteint de subictère chronique des conjonctives.

L'ictère du troisième enfant a débuté le quatrième jour. Il est devenu progressivement intense sans modification de couleur des selles et des urines. Au dix-neuvième jour, aggravation brutale de l'état général de l'enfant, qui est mort en deux jours sans diagnostic précis.

L'ictère du cinquième enfant a, également, débuté au quatrième jour, s'est aggravé brutalement à l'âge de six semaines, avec hyperthermie à 41°, régression psychomotrice, cécité. L'enfant est mort à l'âge de dix-huit mois.

Le père subictérique, atteint de cholémie familiale avec bilirubinémie entre 1,6 et 2 mg % élimine normalement chloral et chloramphénicol ; chez lui, le trouble ne porte que sur la glycuro-conjugaison de la bilirubine.

La mère, malgré l'absence d'ictère, malgré une bilirubinémie inférieure à 0,5 mg %, présente un taux d'élimination du chloral et du chloramphénicol inférieur à la normale, nettement pathologique.

On peut penser que, dans ce cas, l'expressivité de la maladie de Crigler et Najjar dans la fratrie, est liée à la rencontre malheureuse d'une tare dominante de la maladie de Gilbert chez le père et d'une tare récessive de la maladie de Crigler et Najjar chez la mère hétérozygote.

Au total, environ dix-huit observations de l'affection ont été publiées, dont quatre seulement ont appuyé leur diagnostic sur une étude biochimique spécifique :

- 2 de Childs, Sidbury et Migeon ;
- 1 de Lelong ;
- et la nôtre.

ETUDE CLINIQUE

L'analyse de notre observation et l'étude des observations analogues de la littérature permettent d'esquisser les grandes lignes du syndrome.

A. — LE DÉBUT de l'affection est marqué par l'apparition de l'ictère, signe capital, parfois seule manifestation clinique évidente. Il n'apparaît pas le jour de la naissance, mais après un intervalle libre de durée variable, quelques jours en général : troisième jour chez notre malade, septième jour chez le malade de Chaptal, quatrième jour chez la malade de Lelong.

Cet ictère est évident, intense, cutanéomuqueux.

B. — Au cours de la période d'ÉTAT, il va généralement en s'intensifiant progressivement. Dans le cas de notre malade, cependant, après une première phase d'accentuation, l'ictère diminue peu à peu d'intensité, sans jamais disparaître totalement, évoluant par la suite par poussées successives.

Il est intéressant de noter ici la régression de l'ictère par l'exposition au soleil, que les parents de l'enfant nous signalèrent, et qui, comme cela a été noté précédemment, faciliterait, selon Cremer et Collaborateurs, la glycurono-conjugaison.

Le reste de l'examen clinique est normal.

Les *signes neurologiques* d'atteinte nucléaire ne tardent pas à s'installer : dès le début de l'ictère dans notre observation, au bout de onze jours dans l'observation de Chaptal.

Somnolence, hypo ou hypertonic en extension, orthotonos, parfois même opistotonos, tête rejetée en arrière, troubles de la déglutition, nystagmus, strabisme, convulsions, mouvements athétosiques, phénomène du soleil couchant.

Cependant, les réflexes néo-nataux sont conservés dans l'ensemble. Seul le réflexe de redressement de la nuque était aboli chez notre petite malade. Elle n'a jamais présenté de manifestations convulsives, sauf au cours d'un enregistrement E.E.G.

En dehors de l'ictère et des signes neurologiques, on ne trouve pas d'autres signes cliniques.

C. — L'ÉVOLUTION d'ensemble de cette affection est très défavorable, la mort survenant presque toujours pendant la première année de la vie. Elle est, en général, la conséquence de l'évolution de l'ictère nucléaire. Tel fut le cas pour les sept observations initiales de Crigler et Najjar, pour le petit malade de Chaptal et Collaborateurs.

L'enfant de notre observation vit toujours. Nous avons pu assister à l'évolution clinique de sa maladie, avec l'apparition très précoce des signes d'ictère nucléaire, et la constitution d'une encéphalopathie très grave et définitive. Nous avons assisté également à l'évolution capricieuse de son ictère : des poussées de jaunisse avec élévation de la bilirubine indirecte n'atteignant cependant jamais les chiffres de la période néonatale et ne dépassant pas 15 mg %, alternant avec des périodes de rémission avec subictère peu important et bilirubine indirecte à 3 mg 5 %.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la maladie de Crigler-Najjar apparaît donc très difficile à établir. Il est fondé sur un certain nombre de données :

A. — CLINIQUES.

— Le caractère familial de l'affection, quand existe une fratrie caractéristique.

— La date d'apparition de l'ictère, généralement après un intervalle libre de deux à trois jours, contrairement à l'ictère par iso-immunisation fœto-maternelle (rhésus ou A.B.O.) qui apparaît dès la naissance ou dans les heures suivantes.

— Son intensité, d'emblée importante, mais progressivement croissante, contrairement à l'ictère « physiologique » qui disparaît normalement en trois à six jours, au maximum quinze.

-- L'absence d'autres signes d'insuffisance hépatique clinique : selles d'aspect normal, foie de volume normal, ce qui élimine les ictères de type obstructif, se traduisant par une décoloration des matières, des urines foncées, contenant sels et pigments biliaires, un foie de volume progressivement croissant.

— La survenue très rapide, sinon concomitante de l'ictère, des signes neurologiques graves.

— La négativité du reste de l'examen clinique.

B. — Mais seules certaines PERTURBATIONS BIOCHIMIQUES, de découverte récente et d'intérêt croissant, permettent d'affirmer ou de suspecter fortement le diagnostic.

Certains examens courants sont cependant nécessaires pour éliminer les autres causes possibles d'ictère, et orienter de la sorte le diagnostic :

1° Le *groupage sanguin* permet d'éliminer une incompatibilité sanguine foeto-maternelle (rhésus ou A.B.O.). En particulier, dans notre observation, rappelons que :

Le père était : A₂ B Rh $\frac{+}{+}$;

La mère était : O Rh $\frac{+}{+}$;

L'enfant était : A₂ Rh $\frac{+}{+}$.

2° La négativité du *dosage des agglutinines anti-A* et l'*absence d'anticorps irréguliers* confirment cette absence d'incompatibilité.

3° La *numération-formule sanguine* n'est d'aucun secours (montrant simplement dans notre cas une anémie). Il en est de même de la *ponction lombaire* (traduisant seulement une légère réaction lymphocytaire).

4° Les *examens sérologiques* : B.W., Kahn, V.D.R.L., sont négatifs, permettant d'écarter un ictère d'origine syphilitique.

5° Les *examens d'urine* : sucre, albumine, cytologie, normaux, ne montrent pas notamment de sucre réducteur, écartant l'idée d'une galactosémie, avec son gros foie et ses accidents ultérieurs, oculaires et encéphalitiques. On ne trouve pas non plus de pigments.

6° La *glycémie*, l'*ionogramme*, le *fond d'œil* sont pratiquement normaux.

7° Les tests hépatiques (Hanger, Mac Laghan, flocculation) sont pratiquement normaux.

8° Dans les selles, *stercobiline* et *coproculture* sont négatives.

9° Les *tests d'hémolyse* (globulaires et sériques) sont normaux, éliminant ainsi une forme néo-natale de Minkowski-Chauffard qui, rare à cet âge, se présente :

— cliniquement, avec ictère, anémie, splénomégalie ;

— biologiquement, fragilité globulaire et microsphérocytose, quoique les perturbations biologiques ne soient pas constantes dans la forme néo-natale de Minkowski-Chauffard.

10° L'E.E.G. ne révèle pas d'anomalies spécifiques, mais traduit l'atteinte nucléaire. Chez notre enfant, le premier tracé montra d'importantes décharges épileptogènes diffuses, au cours de deux manifestations comitiales survenues pendant l'enregistrement.

Le deuxième tracé ne révéla aucune anomalie.

11° Le dosage de la *bilirubinémie* totale la montre toujours élevée (normale 1.5 mg %), atteignant d'emblée 20 mg % et plus (27 mg % dans notre observation). Surtout cette hyperbilirubinémie est presque exclusivement de type *indirect*, contrairement aux ictères de type obstructif, où elle est de type direct.

Son taux reste élevé au cours de l'évolution de la maladie. Chez notre malade, il s'abaissa cependant progressivement, en même temps que l'enfant déjaunissait.

De nombreux auteurs attribuent une grande importance à « l'aspect dynamique de la courbe de l'hyperbilirubinémie ».

Son dosage chez les parents de notre enfant s'est révélé normal.

Mais deux examens revêtent un intérêt primordial, permettant de mettre en évidence avec certitude l'insuffisance enzymatique caractéristique de l'affection ; ce sont :

— la *ponction-biopsie du foie* en vue du dosage de la glycuronyl-transférase et des enzymes hépatiques responsables de la transformation et de la conjugaison de la bilirubine ;

— l'étude de la glycurono-conjugaison en dosant dans l'urine l'excrétion des dérivés glycuro-conjugués, après avoir introduit dans l'organisme, par voie intraveineuse ou par voie buccale, des corps tels qu'hydrocortisone, salicylate ou menthol qui s'éliminent en grande partie sous forme de glycurono-conjugués.

1° La *ponction-biopsie du foie* est rarement pratiquée chez le nouveau-né ; aussi, la mensuration de l'activité transférasique du foie a-t-elle été effectuée le plus souvent sur des prélèvements de foie pris tout de suite après la mort : c'est ainsi que Schmid, Axelrod, Hammaker et Rosenthal l'ont trouvée très diminuée.

Billing et Lathe pensent cependant que les cas d'insuffisance transférasique peu marquée sont assez fréquents.

Dans notre cas, la recherche de l'activité transférasique du foie n'a pu être effectuée pour des raisons d'ordre technique, bien que la biopsie hépatique ait été pratiquée, car l'examen doit être fait rapidement sans que le foie ait été congelé.

2° Le *dosage des glycuro-conjugués* est un examen plus indirect, mais plus facile à pratiquer. Il procède par analogie,

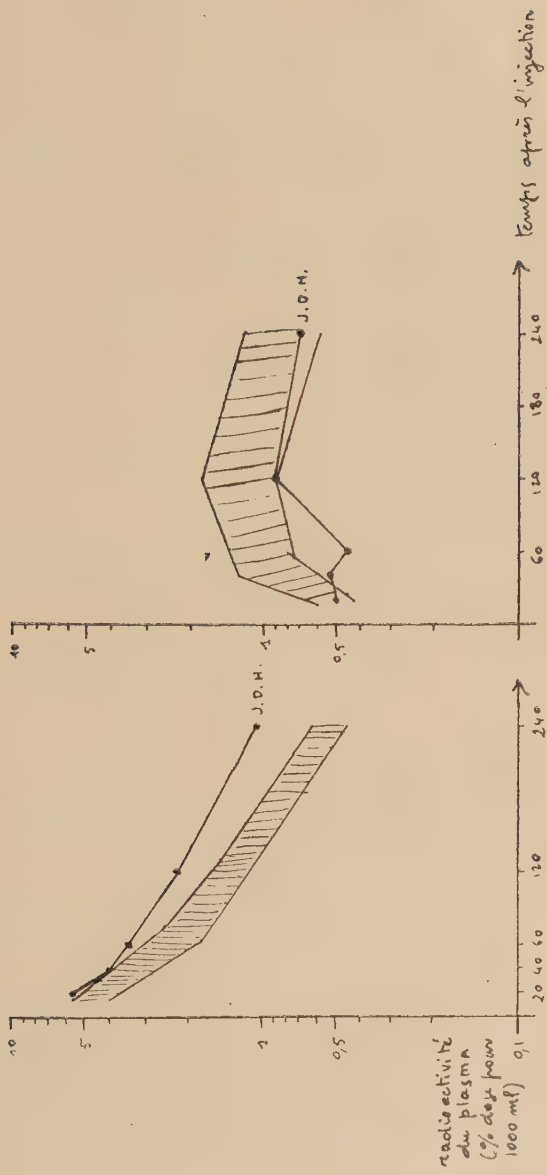
en étudiant la capacité de conjugaison de l'acide glycuronique avec des substances telles que les métabolites de l'hydrocortisone essentiellement (tétrahydro), mais également avec d'autres substances telles que le menthol, le trichloréthanol et l'acide salicylique, déduisant de cette capacité l'activité de conjugaison de la bilirubine elle-même avec l'acide glycuronique. Tel est le principe.

Le dosage se fait dans le plasma et dans les urines.

La technique de charge est variable, Celle employée dans notre cas est inspirée des travaux de Childs, Migeon, Sidbury et Collaborateurs. C'est ainsi que pour la tétrahydrocortisone, celle-ci est utilisée en solution éthanolique, correspondant à 1 mg de stéroïde par kg de poids corporel. Le mélange est administré par voie intra-veineuse au malade. Les échantillons de sang hépariné sont recueillis à des périodes régulières et les concentrations déterminées par la méthode de Nelson et Samuels. Quant au salicylate, il est absorbé en solution aqueuse au lever aux doses de 0,5 ou 0,10 g, et on le dose dans les échantillons d'urine de 24 heures.

Chez notre malade, la charge en hydrocortisone fut faite per os, comme pour le salicylate, l'injection I.V. s'étant révélée impossible. Les auteurs américains, étudiant ainsi l'activité de conjugaison glycuronique chez des sujets normaux, chez des malades atteints d'ictère familial non hémolytique, et chez les parents de ces malades, ont, en résumé, trouvé des chiffres très bas d'activité chez les malades, et des valeurs intermédiaires entre ceux-ci et les chiffres normaux, chez les parents, apparemment bien portants. Il semble donc, d'après ce dernier résultat, que l'on puisse dépister de cette façon les hétérozygotes, porteurs latents de la tare, qui se manifestera d'une façon patente chez leurs descendants homozygotes.

Nous allons d'ailleurs détailler schématiquement l'étude de Childs, Sidbury et Migeon, faite sur le jeune patient J.D.H., âgé de sept ans.



Les deux courbes ci-dessus montrent les quantités de fraction libre et de fraction conjuguée extraites du plasma chez ce jeune sujet, comparées avec celles de sept jeunes adultes mâles et femelles.

Les valeurs de la fraction libre après 60, 120 et 240 minutes après la fin de l'injection sont plus élevées que la normale, mais la « demi-vie » (temps mis par une concentration donnée à diminuer de moitié) de cette fraction n'est pas tellement différente de celle observée sur les sujets de contrôle.

Quant aux niveaux de la fraction glycuronide, ils sont inférieurs à la moyenne normale, mais la plupart de ces niveaux sont seulement à la limite inférieure de l'échelle de variation des valeurs individuelles obtenues avec des adultes normaux.

Dans les urines, les quantités excrétées dans les différentes fractions pendant les 48 heures après l'administration du 4 C¹⁴ cortisol, comparées avec les résultats observés chez des adultes

	Patient J.D.H.	Adulte normal
Total (% de dose)	88,5	88,08
Fraction libre	2,59	1,94
Fraction glycuronide	15,29	45,3
Fraction après extraction éther	9,73	10,1
Fraction obtenue hydrolyse aC. fort	8,12	5,4

normaux, montrent que les résultats sont semblables dans l'ensemble, sauf pour la fraction glycuronide, qui ne représente, chez le sujet malade, qu'un tiers environ de celle des sujets de contrôle.

Dans notre observation, les résultats des dosages après charge en hydrocortisone et tétrahydrocortisone per os ont déjà été exposés dans un tableau d'ensemble.

Notre intention est néanmoins de les rappeler brièvement pour les commenter :

au vingt-quatrième jour de vie, alors que l'ictère est intense, la bilirubinémie indirecte aux environs de 27 mg %, on obtient :

	au bout de 3 h. 15	au bout de 6 h. 30
dans le plasma		
f. libres —»	213 μ g 1%	—» 112
f. conjuguées	—» 10,8	—» 12,7

1/2 vie = 196 minutes.

Donc une quantité importante de formes libres et une minime portion de formes conjuguées.

Par ailleurs, la 1/2 vie est très allongée, puisque dans l'étude américaine, elle fut trouvée à 52 minutes, alors que celle du groupe de contrôle durait 32 minutes.

En moyenne, le % d'élimination des formes libres est de 2 à 5 %, celui des formes conjuguées de 40 à 50 %, le rapport des deux est d'environ 1/10.

Ici, il se trouve largement inversé.

Le premier résultat serait donc très en faveur de l'impossibilité de conjugaison, caractéristique de l'affection. Mais on doit tenir compte de l'âge de l'enfant (vingt-trois jours), donc de l'immaturité hépatique relative.

Les travaux du Dr J. Bertrand ont en effet montré que la glycurono-conjugaison ne devenait normale qu'à partir du vingt-huitième jour.

Cependant, le même jour, le dosage urinaire apportait les chiffres suivants :

	au bout de 12 h.	au bout de 24 h.
f. libres	0,01	0,6
f. conjuguées	0,5	1,1

soit en moyenne une conjugaison normale et des rapports
f. libres

normaux.

f. conjuguées

Au quarante-septième jour, alors que l'ictère intense du début s'est transformé en subictère et que le taux de bilirubine indirecte est tombé à 7,5 mg %, on obtenait dans les urines :

f. libres 0,125

soit un rapport de 1/7, confirmant l'insuf-

f. conjuguées 0,875

fisance quantitative des formes conjuguées. L'examen suivant, pratiqué à l'âge de six mois, l'enfant toujours subictérique et avec un taux de bilirubine indirecte à 10 mg % environ, montrait des chiffres normaux :

	au bout de 2 h.	au bout de 4 h.	au bout de 6 h.
F. libres	69 γ	23	2
F. conjuguées	27 γ	15,8	9,1

dans le plasma, et dans les urines respectivement

0,12 mg

et 2,65

seule la 1/2 vie (64 minutes) était encore allongée.

Douze jours plus tard, les chiffres sont également à peu près normaux, mais l'ictère est très diminué, et la bilirubine indirecte n'est plus qu'à 3,5 mg %.

En ce qui concerne la charge en salicylate, celle réalisée par Migeon et Collaborateurs, résumée dans le tableau ci-dessous : montre, sans équivoque, que pour deux mêmes doses, les malades éliminent des quantités de salicylate conjugué bien inférieures à celles de n'importe lequel des sujets de contrôle.

	Dose de salicylate (gm)	% excrété en 24h	F. libres	F. conjuguées
Sujet de contrôle	0,5	59,45	9,80	12,96
Sujet de contrôle	1,0	55,39	9,20	17,23
Parents	0,5	65,93	1,67	15,50
Parents	1,0	45,98	7,23	12,97
Malades	0,5	47,75	26,46	0,75
Malades	1,0	41,72	20,20	5,96

Chez notre enfant, une première charge en salicylate (à l'âge de un mois et vingt jours) avait, rappelons-le, donné les résultats suivants :

Urines de	{	11 h. à 15 h. (1)	43 cc	Total : 110 cc
		15 h. à 19 h. (2)	37 cc	
		19 h. à 23 h. (3)	9 cc	
		23 h. à 3 h. (4)	0 cc	
		3 h. à 7 h. (5)	12 cc	
		7 h. à 11 h. (6)	9 cc	

Acide salicylurique	Salicylate libre	Glycuroné	%
(1) 13 mg	1,3 mg	2,24 mg →	13,5 %
(2) 20 mg	0,56 mg	2,30 mg →	10 %
(3) 6,2 mg	0,62 mg	1 mg →	12 %
(4)			
(5) 28,8 mg	2,80 mg	0,56 mg →	1,7 %
(6) 9 mg	0,28 mg	1,08 mg →	10,4 %
77 mg	5,56 mg	7,18 mg	8 %

Cherchant alors une base de comparaison, nous pratiquâmes le même examen dans les mêmes conditions chez un autre nourrisson atteint d'ictère physiologique et chez un troisième nourrisson normal. On obtint les résultats suivants :

1° Dans le cas d'ictère physiologique :

Urines de	{	8 h. à 12 h. (1)	11 cc	Total : 151 cc
		12 h. à 16 h. (2)	22 cc	
		16 h. à 20 h. (3)	24 cc	
		20 h. à 24 h. (4)	61 cc	
		24 h. à 4 h. (5)	20 cc	
		4 h. à 8 h. (6)	13 cc	

Acide salicylurique		Salicylate libre	Glycuroné	%
(1)	10,7 mg	0,9	3,5 →	23 %
(2)	18,1	1,3	3,3 →	14
(3)	24,5	0,7	1,8 →	6,6
(4)	8,2	0,9	2,7 →	21
(5)	20,7	2	3,5 →	13
(6)	10,4	1,8	1,8 →	12
93,5 mg		7,6 mg	16,6 mg	≠ 10 %

2° Dans le cas du nourrisson normal :

Urines de	{	7 h. à 13 h. (1)	33 cc	Total : 177 cc
		13 h. à 19 h. (2)	44 cc	
		19 h. à 1 h. (3)	47 cc	
		1 h. à 7 h. (4)	55 cc	

Acide salicylurique		Salicylate libre	Glycuroné	%
(1)	22,6 mg	1,5	4,1 →	14 %
(2)	26,5	2	4,1 →	12
(3)	21,6	2,5	3,5 →	12
(4)	18,4	2,3	3,9 →	15
	39,1 mg	8,3 mg	15,6	13,3 %

Une nouvelle charge en salicylate chez notre enfant (à l'âge de sept mois et quatorze jours) révéla un % moyen de 10 % de formes conjuguées éliminées dans l'urine de 24 heures.

Toutes ces épreuves de charge traduisent un déficit de conjugaison, surtout net avec l'épreuve au salicylate, où les formes conjuguées représentaient, lors du premier examen, seulement un peu plus de la moitié (8 %) de celles d'un nourrisson normal (13,3 %).

Le déficit ainsi mis en évidence est cependant moins accusé que celui montré par les auteurs américains (dans le tableau précédent). Il est vrai que leurs enfants malades testés étaient plus âgés (J.D.H. avait sept ans).

Au cours des épreuves avec l'hydrocortisone ou son premier métabolite hépatique, la tétrahydrocortisone, la glycurono-conjugaison semble tantôt presque normale, tantôt insuffisante. Mais l'ictère lui-même variait en intensité, le taux de la bilirubine indirecte aussi.

L'ensemble de l'évolution clinique et biologique permet de conclure à un ictère avec troubles de la glycuco-conjugaison importants dans le premier mois de la vie, responsables des signes neurologiques définitifs, évoluant par poussées dans la suite, indiquant que la glycuronyl-transférase n'est pas totalement absente.

TRAITEMENT

L'exsanguino-transfusion n'a pas d'emblée l'action spectaculaire qu'elle a en cas d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle par exemple. L'enfant en a subi deux sans succès. Mais on admet actuellement qu'il est nécessaire dans une telle affection de réaliser des exsanguino-transfusions répétées pendant les trois premières semaines, en fonction du dosage de la bilirubinémie indirecte pratiqué deux fois par jour.

Ceci pourrait être réalisé à l'aide d'un cathéter artérioveineux maintenu en place, comme cela se fait pour les épurations rénales répétées. Mais pour le moment, ce procédé présente de grosses difficultés techniques à résoudre.

Si l'on parvient néanmoins à maintenir pendant les trois premières semaines une bilirubinémie indirecte inférieure à 20 mg % (chiffre critique), on peut espérer que le système nerveux ne sera pas lésé.

Après la troisième semaine, cette élévation de la bilirubine indirecte n'est pas dangereuse pour deux raisons :

- la maturation du cortex ;
- l'imperméabilité de la barrière hémoméningée.

CONCLUSIONS

La maladie de Crigler-Najjar est une affection rare, caractérisée par l'existence d'un ictère, apparu quelques jours après la naissance, sans signes d'insuffisance hépatique, mais avec signes d'atteinte nucléaire graves, responsables ou d'une mort rapide ou de la constitution d'une encéphalopathie définitive.

Elle présente un caractère familial, avec atteinte de la fratrie, les parents étant des porteurs latents hétérozygotes.

Il s'agit d'un ictère non hémolytique et sans incompatibilité sanguine fœto-maternelle, mais avec hyperbilirubinémie indirecte, d'emblée très élevée.

Cette accumulation de bilirubine indirecte est due à l'impossibilité pour le foie de transformer cette dernière en bilirubine directe, du fait de l'absence d'un enzyme, la glucuronyl-transférase, nécessaire à la conjugaison de la bilirubine à l'acide glucuronique.

Le dosage de l'activité transférasique du foie après ponction-biopsie, et l'étude des variations d'élimination des glycuco-conjugués après charge en différentes substances (hydrocortisone, tétrahydro-hydrocortisone, salicylate, menthol, etc...), bien que de réalisation pratique difficile, permettent de dévoiler le défaut de conjugaison hépatique. Mais on doit tenir grand compte, dans l'interprétation des résultats, de nombreux facteurs : l'âge de l'enfant, l'intensité de l'ictère, le taux de bilirubinémie indirecte.

Les épreuves de charge en hydrocortisone et tétrahydro révélèrent ainsi tantôt une conjugaison presque normale, tantôt une insuffisance. Mais c'est le test de charge en salicylate qui a révélé le plus nettement le défaut de conjugaison, surtout par rapport aux deux enfants témoins.

Le seul traitement efficace à opposer à la maladie de Crigler-Najjar serait la pratique d'exsanguino-transfusions répétées, au moins pendant les trois premières semaines, période où le cortex est le plus sensible à la toxicité de l'excès de bilirubine indirecte.

Vu :

Le Doyen,
H. HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
Prof. BERNHEIM.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 27 Septembre 1961

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- BABINI B., PALESI S., VARNÚCHI C. — L'élimination urinaire de l'acide glycuronique et du taux bilirubinique chez l'enfant prématuré. *Soc. Pédiatrie*, 14, n° 3, 1959.
- BERTRAND J., GILLY R., LORAS H. — Etude des variations de la concentration plasmatique des formes libres et conjuguées de 17 hydroxycorticostéroïdes avant et après A.C.T.H. chez le nouveau-né, et lors des huit premiers jours de la vie. *Arch. franç. pédiatrie*, t. 17, n° 10, 1960.
- BILLING B.H., LATHE G.M. — Bilirubin metabolism in jaundice. *Amer. J. Med.*, 1958, I, III, 121.
- CHAPTAL J., JEAN R., CAMPO Cl. — Ictère néo-natal non hémolytique ni lésionnel du nouveau-né et du nourrisson. *Soc. Péd.*, XII, n° 5, 1957, pp. 570-571.
- Ictère physiologique grave néo-natal et ictère familial non hémolytique avec Kernictérus. *Sem. Hôp. Paris, Ann. Pédiatrie*, 1956, 32, 3883-3886.
- Ictère néo-natal non hémolytique familial avec Kernictérus. *Arch. franç. pédiatrie*, 1957, 14, 895-896.
- CHILDS B., NAJJAR V.A. — Familial non hemolytic jaundice with Kernictérus. *Pediatrics*, 1956, 18, 369.
- CHILDS B., SIDBURY J.B., MIGEON C.J. — Glucuronic acid conjugation by patients with familial non hemolytic jaundice and their relatives. *Pediatrics*, vol. 23, n° 5, mai 1959, pp. 903-913.
- CRIGLER J.F., NAJJAR V.A. — Congenital familial non hemolytic jaundice with Kernictérus. *Pediatrics*, 10, 1952, 169.
- Familial non hemolytic jaundice with Kernictérus. A report of two cases without neurologic Damage. *Pediatrics*, 18, 1956, 369.
- GILBERT A., LERBOULET P. — La cholémie simple familiale. *Sem. Méd. Paris*, 21, 1901, 241.
- HALLEZ G.-L. — L'ictère nucléaire du nouveau-né et du nourrisson, sans incompatibilité sanguine fœto-maternelle. *Nourrisson*, 1955, 5, 215-220.
- JERVIS G.A. — Constitutional non hemolytic hyperbilirubinemia with findings resembling Kernictérus. *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1959, 81, 55-64.

- KEISER D.P.R. — Ictère nucléaire sans incompatibilité sanguine. *Arch. Franç. Pédiatrie*, 1955, 12, 66-70.
- KRARUP N.B., ROHOLM K. — Liver biopsy in juvenile intermittent jaundice, histologic study. *Klin. Wschr.*, 20, 1941, 193.
- LELONG M. — Une observation de maladie de Crigler-Najjar. Journées pédiatriques du Pr Debré, mars 1961, Paris.
- NEIMANN N., PIERSON M. — Ictère héréditaire non hémolytique à bilirubine indirecte. *Rapport XII^e congrès de l'association des pédiatres de langue française*, Montpellier, 12, 13, 14 oct. 1959, pp. 276-277.
- ROSENTHAL I.M., ZIMMERMANN H.S., HARDY N. — Congenital non hemolytic disease of the central nervous system. *Pediatrics*, 1956, 18, 378-386.
- SALAZAR de SOUZA et Collaborateurs. — Les ictères par atteinte hépatique métabolique. *Rapport XII^e congrès de l'association des pédiatres de langue française*. Montpellier, octobre 1959, pp. 187-256.
- SCHMID R., AXELROD J., HAMMAKER L., ROSENTHAL J.W. — Congenital defects in bilirubin metabolism. *J. Clin. Inv.*, 36, 1957, 927.

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
Observation	15
Historique	23
Etude clinique	27
Diagnostic	29
Traitement	41
Conclusions	43
Bibliographie	45

